

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/060417 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/70,  
C09J 133/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00923

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. Januar 2001 (29.01.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): RÖHM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Kirschenallee,  
64293 Darmstadt (DE).

64404 Bickenbach (DE). BECKERT, Thomas [DE/DE];  
Carlo-Mierendorff-Strasse 36, 64297 Darmstadt (DE).  
BERGMANN, Günther [DE/DE]; Auf der Trieb 6, 63538  
Gross-Krotzenberg (DE). ZACHARIAS, Stephanie  
[DE/DE]; Brüder-Grimm-Strasse 23, 64625 Bensheim  
(DE).

(74) Anwalt: RÖHM GMBH & CO. KG; Patente,  
Kirschenallee, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): DE, JP, US.

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht  
— mit geänderten Ansprüchen

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ul-  
rich [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt  
(DE). ASSMUS, Manfred [DE/DE]; Erbsengasse 9,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BINDING AGENT WHICH IS STABLE IN STORAGE AND USED FOR PHARMACEUTICAL APPLICATIONS

(54) Bezeichnung: LAGERSTABILES HAFT- UND BINDEMITELE FÜR PHARMAZEUTISCHE ANWENDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a binding agent for dermal or transdermal therapeutic systems. Said binding agent comprises (a) a (meth)acrylate copolymer consisting of radically polymerised C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl esters of acrylic or methacrylic acid and (meth)acrylate monomers with a cationic ammonium group in the alkyl radical, containing (b) between 0.1 and 45 wt. %, in relation to (a), of an organic dicarboxylic acid or tricarboxylic acid or an acrylate or (meth)acrylate polymer or copolymer containing acid groups, and (c) between 20 and 80 wt. %, in relation to (a), of a plasticizer, and (d) optionally a pharmaceutical active ingredient and/or pharmaceutically standard additives. The invention is characterised in that the plasticizer used is dibutyl sebacate.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus (a) einem (Meth)acrylat-Copolymer aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>-bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und (Meth)acrylat-Monomeren mit einer kationischen Ammoniumgruppe im Alkylrest, enthaltend (b) 0,1 bis 45 Gew.-% bezogen auf (a) einer organischen Di- oder Tricarbonsäure oder eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren sowie (c) 20 bis 80 Gew.-%, bezogen auf (a), eines Weichmachers und (d) gegebenenfalls einem pharmazeutischen Wirkstoff und/oder pharmazeutisch üblichen Zuschlagstoffen dadurch gekennzeichnet, dass als Weichmacher Dibutylsebacat enthalten ist.

WO 02/060417 A1

## Lagerstables Haft- und Bindemittel für pharmazeutische Anwendungen

Die Erfindung betrifft ein lagerstables Haft- und Bindemittel für pharmazeutische Anwendungen

### Stand der Technik

WO 00/33821 beschreibt Arzneiformen aus einem Kern, enthaltend Pravastatin und einem darmsaftlöslichen Überzug aus einem (Meth)acrylatcopolymer, welches gegebenenfalls einen hydrophoben Weichmacher, wie z. B. Dibutylsebacat, enthalten kann. Die Formulierungen sollen dabei frei sein von polyanionischen Polymeren oder niedermolekularen Säuren.

EP-A 848 950 und EP-A 848 960 beschreiben Haft- und Bindemittel für pharmazeutische Zwecke, die sich durch eine hohe Hydrophilie bzw. hohe Wasserdampfdurchlässigkeit auszeichnen und dabei gleichzeitig eine hohe Klebkraft bei geringem Kaltfluß aufweisen. Die Haft- und Bindemittel eignen sich deshalb hervorragend als Hauthaftkleber oder transdermale Therapiesysteme.

EP-A 0 848 960 beschreibt ein Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus (a1) 55 - 99,9 Gew.-% eines (Meth)acrylatcopolymer aus strukturellen und funktionellen Monomeren, wobei die funktionellen Monomeren tertiäre oder quaternäre Aminogruppen aufweisen, (a2) 0,1 - 45 Gew.-% eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren und (b) 25 - 80 Gew.-%, bezogen auf die Summe von (a1) und (a2), eines Weichmachers. Es werden eine Vielzahl geeigneter Weichmacher, u.a. Diethylsebacat, aufgeführt. Die Problematik der Lagerstabilität wird allerdings nicht erwähnt.

EP-A 848 950 beschreibt ein Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus (a) 85 - 99 Gew.-% eines

(Meth)acrylatcopolymers aus strukturellen und funktionellen Monomeren, wobei die funktionellen Monomeren tertiäre oder quaternäre Aminogruppen aufweisen, (b) 15 - 0,1 Gew.-% einer organischen Di- oder Tricarbonsäure sowie (c) 40 - 70 Gew.-%, bezogen auf die Summe von (a) und (b), eines Weichmachers. Es werden eine Vielzahl geeigneter Weichmacher, u.a. Diethylsebacat, aufgeführt. Die Problematik der Lagerstabilität wird allerdings nicht erwähnt.

### Aufgabe und Lösung

Ein Problem von weichmacherhaltigen Haft- und Bindemitteln, insbesondere von solchen, die auf (Meth)acrylatcopolymeren basieren, ist die Weichmachermigration oder Zersetzung bei längerer Lagerung. Dadurch kann der ursprüngliche enthaltene Weichmacher entweichen, wodurch sich natürlich die Eigenschaften entsprechender Arzneiformen in nicht vorhersehbarer und unerwünschter Weise verändern.

Wie sich herausgestellt hat, tritt dieses Problem bei vergleichsweise hydrophilen Haft- und Bindemitteln, insbesondere auch bei solchen wie sie aus EP-A 848 950 und EP-A 848 960 bekannt sind, in besonders störender Weise auf.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, verbesserte Haft- und Bindemittel für pharmazeutische Präparationen zu entwickeln, die sich durch eine gute Lagerstabilität auszeichnen, ohne daß deren sonstige positive Eigenschaften beeinträchtigt werden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Aufgabe gelöst wird durch ein

Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus

- (a) einem (Meth)acrylat-Copolymer aus radikalisch polymerisierten  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und (Meth)acrylat-Monomeren mit einer kationischen Ammoniumgruppe im Alkylrest, enthaltend
- (b) 0,1 - 45 Gew.-% bezogen auf (a) einer organischen Di- oder Tricarbonsäure oder eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren sowie
- (c) 20 - 80 Gew.-%, bezogen auf (a), eines Weichmachers und
- (d) gegebenenfalls einem pharmazeutischer Wirkstoff und/oder pharmazeutisch üblichen Zuschlagstoffen

dadurch gekennzeichnet, daß

als Weichmacher (c) Dibutylsebacat enthalten ist.

Die Aufgabe wird ebenso gelöst durch die Verwendung von Diethysebacat und/oder Dibutylsebacat als Weichmacher (c) in einem Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus

- (a) einem (Meth)acrylat-Copolymer aus radikalisch polymerisierten  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und (Meth)acrylat-Monomeren mit einer kationischen Ammoniumgruppe im Alkylrest, enthaltend
- (b) 0,1 - 45 Gew.-% bezogen auf (a) einer organischen Di- oder Tricarbonsäure oder eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren
- (c) 25 - 80 Gew.-% Weichmacher bezogen auf (a)

(d) gegebenenfalls einem pharmazeutischer Wirkstoff und/oder pharmazeutisch übliche Zuschlagstoffen

zum Zweck des Erhalts einer Formulierung, welche nach Lagerung für 6 Monate bei 40 °C und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit ein Restgehalt von mindestens 90 % des ursprünglich eingesetzten Weichmachers aufweist.

Es war nicht vorhersehbar, daß die gestellten Aufgaben durch die spezielle Auswahl des bzw. der Weichmacher Diethysecacat und/oder Dibutylsecacat gelöst werden konnte.

#### Ausführung der Erfindung

##### Komponente (a)

Die Komponente (a) ist ein (Meth)acrylat-Copolymer aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und (Meth)acrylat-Monomeren mit einer kationischen Ammoniumgruppe im Alkylrest. Unter diese Definition fallen Copolymere, die u. a. unter den Produktnamen EUDRAGIT® E; EUDRAGIT® RS oder EUDRAGIT® RL seit langem als Arzneimittelüberzüge bekannt sind.

C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>- Alkylester der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methacrylat, Ethyacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat und Methylmethacrylat.

(Meth)acrylat-Monomeren mit einer kationischen Ammoniumgruppe im Alkylrest sind insbesondere (Meth)acrylat-Monomere mit tertiären oder quaternären Amino- bzw. Ammoniumgruppen im Alkylrest.

Der Gehalt der funktionellen Monomere mit tertiären Ammoniumgruppen kann vorteilhafterweise zwischen 30 und 70 Gew.-%, bevorzugt 40 zwischen 60 Gew.-% liegen.

Geeignete Monomere mit tertiären Ammoniumgruppen sind in US 4 705 695, Spalte 3, Zeile 64 bis Spalte 4, Zeile 13 aufgeführt. Insbesondere zu nennen sind Dimethylaminoethylacrylat, 2-Dimethylaminopropylacrylat, Dimethylaminopropylmethacrylat, Dimethylaminobenzylacrylat, Dimethylaminobenzylmethacrylat, (3-Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat, Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat, (3-Diethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat und Diethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat. Besonders bevorzugt ist Dimethylaminoethylmethacrylat.

Ein der Komponente (a) entsprechendes (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen kann z. B. aus 20 - 30 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 30 Gew.-% Butylmethacrylat und 60 - 40 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut sein.

Ein der Komponente (a) entsprechendes (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen kann z. B. aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut sein (EUDRAGIT® E 100).

Als Monomer mit funktionellen quaternären Ammoniumgruppen wird 2-Trimethylammoniumethylmethacrylat-Chlorid besonders bevorzugt. Der Gehalt der funktionellen Monomere mit quaternären Ammoniumgruppen liegt bevorzugt zwischen 2 und 15 Gew.-%.

Entsprechende (Meth)acrylat-Copolymere sind z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751 bekannt. Es handelt sich um unabhängig vom pH-

Wert lösliche oder quellbare Polymerisate, die für Arzneimittelüberzügen geeignet sind. Als mögliches Herstellungsverfahren ist die Substanzpolymerisation in Gegenwart eines im Monomerengemisch gelösten radikalbildenden Initiators zu nennen. Ebenso kann das Polymerisat auch mittels Lösungs- oder Fällungspolymerisation hergestellt werden. Das Polymerisat kann auf diese Weise in Form eines feinen Pulvers erhalten werden, was bei der Substanzpolymerisation durch Mahlen, bei Lösungs- und Fällungspolymerisation z. B. durch Sprühtrocknung erreichbar ist.

Ein entsprechendes Copolymer, kann z. B. aus 50 - 70 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 40 Gew.-% Ethylacrylat und 7 - 2 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid aufgebaut sein.

Ein weiteres geeignetes (Meth)acrylat-Copolymer kann z. B. aus 85 bis weniger als 93 Gew.-% C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und mehr als 7 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest aufgebaut sein. Derartige (Meth)acrylat-Monomere sind handelsüblich und werden seit langem für retardierende Überzüge verwendet.

Ein der Komponente (a) entsprechendes (Meth)acrylatcopolymer mit quaternären Aminogruppen, kann z. B. aus 60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid aufgebaut sein (EUDRAGIT® RL 100).

Ein weiteres bevorzugtes der Komponente (a) entsprechendes (Meth)acrylatcopolymer mit quaternären Aminogruppen kann z. B. aus 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-

Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid aufgebaut sein (EUDRAGIT® RS 100).

Die Copolymere (a) werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie können als extrudiertes Granulat, gemahlenes Pulver, Lösung oder Dispersion vorliegen.

#### Komponente (b)

Die Komponente (b) fungiert als Gegenion zur kationischen Komponente (a). Die Komponente (b) kann so eingestellt werden, daß eine teilweise oder nahezu vollständige Neutralisation der tertiären in der Komponente (a) bewirkt wird. Bevorzugt wird eine teilweise Neutralisation im Bereich von 2 - 50 %.

Die Komponente (b) besteht aus 0,1 – 45, bevorzugt 1 bis 30, besonders bevorzugt 5 bis 25 Gew.-% bezogen auf (a) einer organischen Di- oder Tricarbonsäure oder eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren.

Geeignet sind demnach organische Di- Tricarbonsäuren, bevorzugt Bernsteinsäure (Succinat), Fumarsäure oder Citronensäure.

Eine weitere geeignete Komponente (b) sind säuregruppenhaltige Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymere oder Copolymere.

Geeignet ist z. B. Polyacrylsäure (®Carbopol).

Bevorzugt sind jedoch Copolymere aus strukturellen und funktionellen (Meth)acrylat-Monomeren. Strukturelle Acryl- oder Methacrylat-Monomere sind z. B. C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>- Alkylester der Acryl- oder Methacrylsäure. Bevorzugt sind



Methacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat und Methylmethacrylat. Als Monomer mit funktionellen Säuregruppen wird Methacrylsäure besonders bevorzugt.

Ein der Komponente (b) entsprechendes Copolymer kann z. B. aus 30 - 70 Gew.-% Ethylacrylat oder Methylmethacrylat und 70 - 30 Gew.-% Methacrylsäure aufgebaut sein.

Wesentlich für die vorliegende Erfindung ist, daß die Komponenten (a) und (b) in den angegebenen Verhältnissen vorliegen. Der Anteil der Komponente (a) beträgt 55 - 99,9 Gew.-%, bevorzugt 85 - 99,9, und wird durch die Komponente (b) zu 100 Gew.-% ergänzt. Beträgt der Anteil des säuregruppenhaltigen Copolymers (b) weniger als 0,1 Gew.-%, so ist die Klebkraft in der Regel nicht ausreichend. Liegt der Anteil über 45 Gew.-%, so hat dies den Nachteil, daß die Verarbeitbarkeit beeinträchtigt ist. Der Anteil der Komponente (b) liegt bevorzugt bei 15 - 0,1 Gew.-%.

#### Komponente (c)

Die Komponente (c), ein Weichmacher, muß zu mindestens 25 und höchstens 80 Gew.-%, bevorzugt 30 - 60 Gew.-%, bezogen auf die Komponente (a) vorhanden sein. Bei weniger als 25 Gew.-% Weichmacher wird in der Regel keine ausreichende Hauthaftung erreicht. Liegt der Anteil über 80 Gew.-% ist in der Regel das Wirkstoffabgabeverhalten nur schwer steuerbar.

Als Weichmacher geeignet sind Diethysebacat und/oder Dibutylsebacat.

Der Weichmacherzusatz erlaubt die Anpassung physikalischer Eigenschaften an die Erfordernisse der einzelnen Arzneiformen, sodaß bei Raum- bzw. Körpertemperatur ausreichende Haftkräfte erreicht werden.

Außerdem können die Weichmacher in den angegebenen Verhältnissen die Schmelzviskosität der eingesetzten Polymere im flüssigen Zustand vorteilhaft erniedrigen. Bei Raumtemperatur sind erweichende Effekte zu erkennen.

Einflüsse auf das Freigabeverhalten eingebetteter Wirkstoffe sind möglich.

Komponente (d): pharmazeutische Wirkstoffe und/oder pharmazeutisch übliche Zuschlagstoffen

Pharmazeutisch übliche Zuschlagstoffe können sein: Hier sind z. B., Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können in Mengen von 0,001 Gew.-% bis 100 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% bezogen auf das Copolymere vorliegen. Beispiele für Trockenstellmittel sind: Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose. Beispiele für Trennmittel (Formtrennmittel) sind: Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

Variationen der Zusammensetzung ermöglichen es gegebenenfalls unerwünschte Effekte von arzneiformbedingten Zusätzen auszugleichen. Die erfindungsgemäßen Haft- und Bindemittel können optional weitere Zusätze in geringen Mengen enthalten, wenn es die spezielle Formulierung erfordert: Neutrale Polymere, Tackifyer, Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Porenbildner, Feuchthaltemittel, komplexierende Mittel u.a..

### Herstellungsverfahren:

Die Herstellung des Bindemittels hängt von der eingesetzten Form des Polymeren ab: Festsubstanzen können direkt eingesetzt werden durch Mischen mit den Zusatzstoffen in geeigneten Mischern, Knetern oder Extrudern, die heizbare und ggf. evakuierbar sind. Der Extruder ist ein - oder bevorzugt doppelschneckig, um geeignete Misch- und Transporteigenschaften zu erreichen.

Die Verarbeitungstemperatur richtet sich nach den Schmelzeigenschaften der Materialien und liegt vorzugsweise zwischen 20°C und 200°C. Einschränkende Faktoren sind die thermische Stabilität der Einsatzstoffe. Feste Zuschlagstoffe können vor der Extrusion mit den Polymer gemischt werden. Flüssige Zuschlagstoffe werden auf etwa der halben Extrusionsstrecke der Schmelze zugesetzt und bewirken eine Viskositätserniedrigung und Temperaturabsenkung.

Polymerlösungen oder Dispersionen werden mit den Zusatzstoffen versetzt, so daß diese sich auflösen oder suspendiert werden. Aus diesen Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen erhält man das Bindemittel durch Trocknen zu dünnen Filmschichten.

### Verarbeitung:

Beschichtung, Granulation, Umhüllung oder Einbettung erfolgen mittels organischer Lösung oder wäßriger Dispersion von geeigneten Hilfsstoffen. Die Verwendung von Schmelzen beschränkt sich auf Substanzen mit definierten Schmelzpunkten im Bereich der Verarbeitungstemperaturen. Üblicherweise benötigt man niedrige Schmelzviskositäten für die Verarbeitung.

In einer Verfahrensvariante wird das erfindungsgemäße, feste Haft- und Bindemittel mit den Pulvern gemischt und mit einem geeigneten Lösungsmittel gemischt oder gemeinsam aufgeschmolzen.

Bevorzugt aus Lösung bzw. Suspension oder direkt aus der Schmelze erhält man durch Ausstreichen auf flächige Träger z.B. Folien, Gewebe oder Vliese, nach Trocknung oder Abkühlung Haftsichten, die das System auf der Haut fixieren und wegen der Hydrophilie besonders gut verträglich sind. Die Beschichtung erfolgt im Labor diskontinuierlich mittels einer Rakel und im Technikum und Produktion kontinuierlich mittels Rollrakel oder Walzenauftrag. Direkt nach der Beschichtung fügt man eine schwach haftende, oft silikonisierte Deckfolie hinzu, die vor der Anwendung entfernt wird.

Die erhaltenen Agglomerate oder Haftsichten können für die Anwendung zu Arzneiformen weiterverarbeitet werden. Dabei ist es möglich Arzneistoffe schon während der Herstellung des Haft- und Bindemittels einzuarbeiten. Diese Wirkstoffe sind dann in partikulärer oder gelöster Form fixiert. Eine Beeinflussung der Wirkstoffabgabe durch das Haft- und Bindemittel ist möglich und kann für die Formulierung von Arzneiformen ausgenutzt werden.

### Arzneiformen

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder

5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Gebräuchliche Arzneistoffe sind Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

Erfindungsgemäß können alle Wirkstoffe eingesetzt werden, die die gewünschte therapeutische Wirkung im Sinne der obigen Definition erfüllen und eine ausreichende thermische Stabilität besitzen.

Wichtige Beispiele (Gruppen und Einzelsubstanzen) ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind folgende:

Analgetika,  
Antiallergika, Antiarrhythmika  
Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote,  
Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika,  
Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika,  
Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer,  
Broncholytika/Antiasthmatica, Cholinergika, Corticoide (Interna),  
Dermatika, Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und  
Transportproteine,  
Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel,  
Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker,  
Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren,  
Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe,  
Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine,  
Wundbehandlungsmittel, Zytostatika.

Beispiele für Wirkstoffe sind:

Die Erfindung eignet sich insbesondere für die Bereitstellung von Arzneiformen enthaltend die unten stehenden Wirkstoffe.

**Therapeutische Kategorien:**

Analgetika, Antirheumatika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatica, Cholinergika, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Gichtmittel, Grippemittel, Koronarmittel, Lipidsenker Magen-Darmmittel, Psychopharmaka, Thrombozytenaggregationshemmer, Urologika, Venetherapeutika, Vitamine und Mineralien

**Wirkstoffe**

Morphin und/oder dessen Derivate, Tramadol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Indometacin, Lonazolac, Ibuprofen, Ketoprofen, Propyphenazon, Naproxen, Paracetamol, Flurbiprofen, Dimetinden, Chinidin, Metoprolol, Propranolol, Oxprenolol, Pindolol, Atenolol, Metoprolol, Disopyramid, Verapamil, Diltiazem, Gallopamil, Nifedipin, Nicardipin, Nisoldipin, Nimodipin, Amlodipin, Theophyllin, Salbutamol, Sildenafil, Terbutalin, Ambroxol, Aminophyllin, Cholintheophyllinat, Pyridostigmin, Piretanid, Furosemid, Pentoxifyllin, Naftidrofuryl, Buflomedil, Xantinolnicotinat, Bencyclan, Allopurinol, Norephedrin, Clorphenamin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, Molsidomin, Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Cerivastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Xantinol, Metoclopramid, Amitriptylin, Dibenzeplin, Venlafaxin, Thioridazin, Oxazepam, Lithium, Nitrofurantoin, pflanzliche Trockenextrakt, Ascorbinsäure und Kalium und/oder deren pharmazeutisch verwendete Salze.

Wichtige Wirkstoffe für transdermale Therapiesysteme sind insbesondere

Nicotin, Glyceroltrinitrat, Scopolamin, Clonidin, Fentanyl, Östradiol, Testosteron, Oxibutynin, Diclophenac, Desoxyribonukleinsäuren z. B. für Vaccinen, Ibuprofen, Ketoprofen, Diltiazem, Propranolol, Albuterol, Alprazolam, Amethocaine, Atenolol, Benzoporphyrin, Buprenorphine, Calcitonin, Dithranol, Diphencypron, hautpenetrierende bzw. durch die Haut resorbierbare Peptide, Eptazocine, Ethinylöstradiol, Methotrexat oder Naloxon.

Arzneiformen lassen sich aus den erfindungsgemäß hergestellten Zwischenstufen durch übliche Verarbeitungstechniken herstellen.

Mit dem Haft- und Bindemittel bestrichene Träger liegen in der Regel auf Rollen vor, geschützt durch Deckfolien (release liner). Aus diesen Bahnen werden einzelne Pflaster der erforderlichen Größe geschnitten oder gestanzt und einzeln verpackt.

Das Beschichten flächiger Träger mit polymerhaltigen Flüssigkeiten ist z. B. in Mass, J. und Schmidt, H.: Coating Technology for Transdermal Drug Delivery Systems, Medical Device Technology, Ausgabe 3/41990, S. 46 - 50, beschrieben.

Für die Applikation relevante Eigenschaften, geforderte Tests und Spezifikationen sind in Arzneibüchern aufgelistet.

Details sind den gängigen Lehrbüchern zu entnehmen, z.B.:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basel.
- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), insbesondere Kapitel 15 und 16, S. 626 - 642.
- Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Chapter 88, S. 1567 - 1573.

- Heilmann, K. : Therapeutische Systeme, Ferdinand Euler Verlag, Stuttgart, S. 52 -57.

- Brandau, R. und Lippold, B. H. (1982) : Dermal and Transdermal Absorption. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 171 - 200.

## BEISPIELE

Bitte beschreiben wie die Formulierungen der Beispiele 1 bis 5 hergestellt wurden und wie genau gemessen wurde.

### Beispiel 1 - 5:

Die Ergebnisse der Beispiele 1 bis 5 sind in Tabelle 1 zusammengefaßt:

Abkürzungen für Weichmacher: ATBC = Acetyltributylcitrat; TEC = Triethylcitrat; DES = Diethylsebacat; DBS = Dibutylsebacat

EUDRAGIT® E 100: Copolymer aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat.



**Tabelle 1: Weichmacherstabilität in EUDRAGIT® E 100 Kleberformulierungen (Beispiele 1 bis 3 sind Vergleichsbeispiele / Beispiele 4 und 5 erfindungsgemäß)**

| Bsp. | Weichmacher/<br>Säure   | Lagerbed.<br>Zeit in Monate/<br>Temperatur °C/<br>rel. Luftf. % <sup>1</sup> | % Weichmacher<br>in Formulierung<br>(% bez.<br>Feststoff) | % Weichmacher<br>nach Lagerung<br>analysiert<br>(% bez. auf<br>Feststoff) | % Weichmacher<br>der eingesetzten<br>Menge nach der<br>Lagerung | Klebkraftwerte <sup>2</sup><br>[N/10 mm]<br>nach Herst./<br>nach Lagerung | Tack <sup>3</sup><br>0-2<br>nach Herst./<br>nach Lagerung |
|------|-------------------------|--|---|---|---|---|---|
| 1    | ATBC/<br>Bernsteinsäure | 6/ 40/ 75  | 31,4  | 16,6  | 52,3  | 7,3/ 4,2  | 1/ 0  |
| 2    | TEC/<br>Bernsteinsäure  | 3/ 40/ 75  | 24,7  | 14,3  | 57,9  | 6,5/ 0,3  | 1/ 0  |
| 3    | TEC/<br>Milchsäure      | 3/ 40/ 75  | 23,3  | 9,1   | 39,1  | nicht bestimmt  | 1/ 0  |
| 4    | DES/<br>Bernsteinsäure  | 9/40/75  | 27,9  | 28,2  | 101   | 1,9/ 2,3  | 1/1   |
| 5    | DBS/<br>Bernsteinsäure  | 9/40/75  | 27,9  | 30,5  | 109   | 2,8/ 2,4  | 1/1   |

<sup>1</sup> Verpackung: verschweißte Siegelrandbeutel (75µm PE/ 12µm Al/ 12µm PETP), d.h. luftdichte Verpackung.

<sup>2</sup> System Folie/ Stahlplatte; 180° Abziehwinkel

<sup>3</sup> Tackbestimmungen: Anpressen eines Plasters auf der Haut: 0=kein Tack; 1 guter tack nach Andrücken mit sanftem Druck; 2=sehr guter Tack Druck nicht erforderlich

## PATENTANSPRÜCHE

1. Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus

- (a) einem (Meth)acrylat-Copolymer aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und (Meth)acrylat-Monomeren mit einer kationischen Ammoniumgruppe im Alkylrest, enthaltend
- (b) 0,1 - 45 Gew.-% bezogen auf (a) einer organischen Di- oder Tricarbonsäure oder eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren sowie
- (c) 20 - 80 Gew.-%, bezogen auf (a), eines Weichmachers und
- (d) gegebenenfalls einem pharmazeutischer Wirkstoff und/oder pharmazeutisch üblichen Zuschlagstoffen

dadurch gekennzeichnet, daß

als Weichmacher Dibutylsebacat enthalten ist.

- 2. Haft- und Bindemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich das kationische (Meth)acrylat-Copolymer (a) aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt.
- 3. Haft- und Bindemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich das kationische (Meth)acrylat-Copolymer (a) aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt.

4. Haft- und Bindemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß organische Dicarbonsäuren (b) Bernsteinsäure (Succinat), Fumarsäure oder Citronensäure enthalten sind.
5. Haft- und Bindemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als säuregruppenhaltiges Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren (b) ein Copolymer aus 30 - 70 Gew.-% Ethylacrylat oder Methylmethacrylat und 70 - 30 Gew.-% Methacrylsäure enthalten ist.
6. Haft- und Bindemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als säuregruppenhaltiges Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren (b) Polyacrylsäure enthalten ist.
7. Haft- und Bindemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Reste des kationischen (Meth)acrylat-Copolymers (a) mittels der Komponente (b) zu 2 - 50 % neutralisiert ist.
8. Haft- und Bindemittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmazeutischer Wirkstoff ein Wirkstoff aus der therapeutischen Kategorien der Analgetika, Antirheumatika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatica, Cholinergika, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Gichtmittel, Grippemittel, Koronarmittel, Lipidsenker, Magen-Darmmittel, Psychopharmaka, Thrombozytenaggregationshemmer, Urologika, Venetherapeutika, Vitamine oder Mineralien enthalten ist.
9. Haft- und Bindemittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmazeutischer Wirkstoff Morphin und/oder dessen Derivate, Tramadol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Indometacin, Lonazolac, Ibuprofen, Ketoprofen, Propyphenazon, Naproxen, Paracetamol, Flurbiprofen, Dimetinden, Chinidin, Metoprolol, Propranolol, Oxprenolol, Pindolol, Atenolol, Metoprolol, Disopyramid, Verapamil, Diltiazem, Gallopamil, Nifedipin, Nicardipin, Nisoldipin, Nimodipin, Amlodipin, Theophyllin, Salbutamol, Terbutalin, Ambroxol, Aminophyllin, Cholintheophyllinat, Pyridostigmin, Piretanid, Furosemid, Pentoxifyllin, Naftidrofuryl, Buflomedil, Xantinolnicotinat, Bencyclan, Allopurinol, Norephedrin, Clorphenamin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, Molsidomin, Bezafibrat,

Fenofibrat, Gemfibrozil, Cerivastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Xantinol, Metoclopramid, Amitriptylin, Dibenzepin, Venlafaxin, Thioridazin, Oxazepam, Lithium, Nitrofurantoin, pflanzliche Trockenextrakt, Ascorbinsäure und Kalium und/oder deren pharmazeutisch verwendete Salze enthalten ist.

10. Haft- und Bindemittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmazeutischer Wirkstoff Nicotin, Glyceroltrinitrat, Scopolamin, Clonidin, Fentanyl, Östradiol, Testosteron, Oxibutynin, Diclophenac, Desoxyribonukleinsäuren z. B. für Vaccinen, Ibuprofen, Ketoprofen, Diltiazem, Propranolol, Albuterol, Alprazolam, Amethocaine, Atenolol, Benzoporphyrin, Buprenorphine, Calcitonin, Dithranol, Diphencypron, hautpenetrierende bzw. durch die Haut resorbierbare Peptide, Eptazocine, Ethinylöstradiol, Methotrexat oder Naloxon enthalten ist.
11. Verfahren zur Herstellung eines Haft- und Bindemittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, indem man die Komponenten (a) bis (c) und gegebenenfalls (d) miteinander vermengt, mit oder ohne Zusatz von Wasser, durch Schmelzen, Spritzguß, Extrusion, Gießen, Ausstreichen, Aufsprühen oder Verpressen in das Überzugs- und Bindemittel überführt.
12. Verwendung von Diethysebacat und/oder Dibutylsebacat als Weichmacher (c) in einem Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus
  - (a) einem (Meth)acrylat-Copolymer aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und (Meth)acrylat-Monomeren mit einer kationischen Ammoniumgruppe im Alkylrest, enthaltend
  - (b) 0,1 - 45 Gew.-% bezogen auf (a) einer organischen Di- oder Tricarbonsäure oder eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren
  - (c) 25 - 80 Gew.-% Weichmacher bezogen auf (a)

(d) gegebenenfalls einem pharmazeutischer Wirkstoff und/oder pharmazeutisch übliche Zuschlagstoffen

zum Zweck des Erhalts einer Formulierung, welche nach Lagerung für 6 Monate bei 40 °C und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit ein Restgehalt von mindestens 90 % des ursprünglich eingesetzten Weichmachers aufweist.

**GEÄNDERTE ANSPRÜCHE**

[beim Internationalen Büro am 21. September 2001 (21.09.01) eingegangen]

**+ ERKLÄRUNG**

**PATENTANSPRUCH 1** (geändert, die übrigen Ansprüche werden unverändert aufrechterhalten)

- 1. Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus**
- (a) einem (Meth)acrylat-Copolymer aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und (Meth)acrylat-Monomeren mit einer kationischen Ammoniumgruppe im Alkylrest, enthaltend
  - (b) 0,1 - 45 Gew.-% bezogen auf (a) einer organischen Di- oder Tricarbonsäure oder eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren sowie
  - (c) 20 - 80 Gew.-%, bezogen auf (a), eines Weichmachers und
  - (d) gegebenenfalls einem pharmazeutischer Wirkstoff und/oder pharmazeutisch üblichen Zuschlagstoffen

dadurch gekennzeichnet, daß

als Weichmacher Diäthylsebacat enthalten ist.

**Erklärung nach Art. 19 (1) PCT**

Anspruch 1 wird geändert indem Dibutylsebacat durch Diethylsebacat ersetzt wird.

Die übrigen Ansprüche 2 bis 12 werden unverändert aufrechterhalten.

**Begründung:**

Der internationale Recherchenbericht zitiert EP 0 848 950 A und EP 0 848 960 A als X-Dokumente.

EP 0 848 950 A und EP 0 848 960 A sind auf S. 1 und 2 der Beschreibung von der Anmelderin fehlerhaft zitiert. Die Zitate nennen Dibutylsebacat (und nicht Diethylsebacat wie auf S. 1 und 2 der Beschreibung angegeben) konkret als Weichmacher. Als Folge wurde in Anspruch 1 (Stoffanspruch) das vermeintlich nicht in EP 0 848 950 A und EP 0 848 960 A genannte Dibutylsebacat anstelle von Diethylsebacat eingesetzt.

Die Anspruchsänderung behebt diesen offensichtlichen Fehler und überwindet so den unmittelbaren Neuheitseinwand des Recherchenberichts.

Die Änderung ist durch die Beschreibung als auch durch Anspruch 12 und somit durch die ursprüngliche Offenbarung gestützt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/00923

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70 C09J133/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C09J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | EP 0 848 950 A (RÖHM)<br>24 June 1998 (1998-06-24)<br>cited in the application<br>claims 1-5<br>page 4, line 7 - line 13  | 1-4, 7-12             |
| X          | EP 0 848 960 A (RÖHM)<br>24 June 1998 (1998-06-24)<br>cited in the application<br>claims 1-5<br>page 3, line 20 - line 34 | 1-3, 5-12             |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 September 2001

Date of mailing of the international search report

19/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00923

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date |    | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| EP 848950                                 | A | 24-06-1998          | DE | 19653606 A1                | 25-06-1998          |
|   |   |                     | EP | 0848950 A2                 | 24-06-1998          |
|   |   |                     | JP | 10182440 A                 | 07-07-1998          |
|   |   |                     | US | 5993849 A                  | 30-11-1999          |
| EP 848960                                 | A | 24-06-1998          | DE | 19653605 A1                | 25-06-1998          |
|   |   |                     | EP | 0848960 A2                 | 24-06-1998          |
|   |   |                     | JP | 10182439 A                 | 07-07-1998          |
|   |   |                     | US | 6063399 A                  | 16-05-2000          |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

PC1/EP 01/00923

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/70 C09J133/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C09J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                               | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X          | EP 0 848 950 A (RÖHM)<br>24. Juni 1998 (1998-06-24)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Ansprüche 1-5<br>Seite 4, Zeile 7 - Zeile 13  | 1-4, 7-12          |
| X          | EP 0 848 960 A (RÖHM)<br>24. Juni 1998 (1998-06-24)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Ansprüche 1-5<br>Seite 3, Zeile 20 - Zeile 34 | 1-3, 5-12          |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. September 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/09/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00923

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 848950  | A                             | 24-06-1998                        | DE 19653606 A1 25-06-1998     |
|  |                               | EP 0848950 A2 24-06-1998          |                               |
|  |                               | JP 10182440 A 07-07-1998          |                               |
|  |                               | US 5993849 A 30-11-1999           |                               |
| EP 848960  | A                             | 24-06-1998                        | DE 19653605 A1 25-06-1998     |
|  |                               | EP 0848960 A2 24-06-1998          |                               |
|  |                               | JP 10182439 A 07-07-1998          |                               |
|  |                               | US 6063399 A 16-05-2000           |                               |

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/060417 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/70, [DE/DE]; Brüder-Grimm-Strasse 23, 64625 Bensheim  
C09J 133/14 (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00923 (74) Anwalt: RÖHM GMBH & CO. KG; Patente,  
Kirschenallee, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Januar 2001 (29.01.2001) (81) Bestimmungsstaaten (national): DE (Gebrauchsmuster),  
JP, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

- mit internationalem Recherchenbericht
- mit geänderten Ansprüchen

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): RÖHM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Kirschenallee,  
64293 Darmstadt (DE).

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten  
Fassung: 5. Dezember 2002

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ul-  
rich [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt  
(DE). ASSMUS, Manfred [DE/DE]; Erbsengasse 9,  
64404 Bickenbach (DE). BECKERT, Thomas [DE/DE];  
Carlo-Mierendorff-Strasse 36, 64297 Darmstadt (DE).  
BERGMANN, Günther [DE/DE]; Auf der Trieb 6, 63538  
Gross-Krotzenberg (DE). ZACHARIAS, Stephanie

(15) Informationen zur Berichtigung:  
siehe PCT Gazette Nr. 49/2002 vom 5. Dezember 2002,  
Section II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BINDING AGENT WHICH IS STABLE IN STORAGE AND USED FOR PHARMACEUTICAL APPLICATIONS

(54) Bezeichnung: LAGERSTABILES HAFT- UND BINDEMITTEL FÜR PHARMAZEUTISCHE ANWENDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a binding agent for dermal or transdermal therapeutic systems. Said binding agent comprises (a) a (meth)acrylate copolymer consisting of radically polymerised C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl esters of acrylic or methacrylic acid and (meth)acrylate monomers with a cationic ammonium group in the alkyl radical, containing (b) between 0.1 and 45 wt. %, in relation to (a), of an organic dicarboxylic acid or tricarboxylic acid or an acrylate or (meth)acrylate polymer or copolymer containing acid groups, and (c) between 20 and 80 wt. %, in relation to (a), of a plasticizer, and (d) optionally a pharmaceutical active ingredient and/or pharmaceutically standard additives. The invention is characterised in that the plasticizer used is dibutyl sebacate.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus (a) einem (Meth)acrylat-Copolymer aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>-bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und (Meth)acrylat-Monomeren mit einer kationischen Ammoniumgruppe im Alkylrest, enthaltend (b) 0,1-45 Gew.-% bezogen auf (a) einer organischen Di- oder Tricarbonsäure oder eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren sowie (c) 20-80 Gew.-%, bezogen auf (a), eines Weichmachers und (d) gegebenenfalls einem pharmazeutischen Wirkstoff und/oder pharmazeutisch üblichen Zuschlagstoffen dadurch gekennzeichnet, dass als Weichmacher Dibutylsebacat enthalten ist.

WO 02/060417 A1